

## 【総 説】

# ペニシリン耐性肺炎球菌感染症に対する実地医療の現状

杉 田 麟 也

医療法人社団順風会杉田耳鼻咽喉科\*

(平成 15 年 3 月 28 日受付・平成 15 年 6 月 20 日受理)

**Key words:** 急性中耳炎, 成人副鼻腔炎, 多剤耐性肺炎球菌, A 群溶連菌, マクロライド系抗菌薬

千葉市内で耳鼻咽喉科の診療所を開業して 10 年が経過した。10 年を振りかえると順天堂大学での 21 年間の研修期間中に小酒井先生をはじめ多くの先輩に御指導いただきながら勉強した感染症, 化学療法の知識が筆舌につくしがたいほどに役立っていることを実感している。

開業医を受診する患者は急性中耳炎をはじめとする急性感染症, アレルギー性鼻炎, 眩暈症や耳鳴・難聴などである。このうち, 医師の力量の違いが短期日に患者にわかるのが急性感染症の治療である。

治療を受けているにもかかわらず, 何日も何週も鼻汁や湿性咳が改善しなかったのに, 転医してわずか数日で鼻汁, 咳が消失する時, あるいは扁桃炎による発熱にニューキノロン薬を投与され, ごく短期間は一見改善したかに思われても,

数日後に再発するような人にペニシリン系薬を投与すると治療してしまうことなどである。病巣を肉眼や内視鏡下により確認し, 細菌検査を実施しつつ原因菌を推定, 適切な抗菌薬を選択しうるか否かで明らかに病状が変化し, 医者冥利に尽きる一瞬である。

実地医家は医療の最先端にあり, 感染症の変化を敏感に察しうる立場にある。本稿では市中診療所や小児科の外来での感染症研究の足跡と重要性を述べてみたい。

### I. 急性中耳炎における肺炎球菌とインフルエンザ菌

入局した頃の日本の成書では, 急性中耳炎の主な原因は黄色ブドウ球菌とされていた (Fig. 1)。したがって第 1 選択抗菌薬はセファレキシンと教育された。

卒後 4~5 年して半日ずつ週 2 回, 江戸川区内の民間

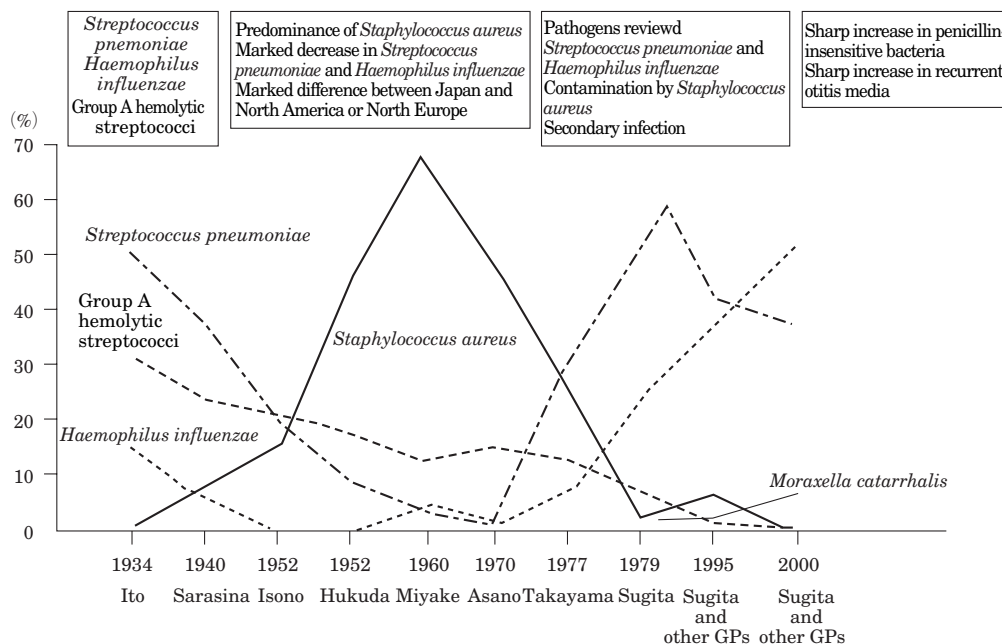


Fig. 1. Annual changes in the bacteria isolated from children with acute suppurative otitis media. *Staphylococcus aureus* was the major isolate from the 1950's to the first half of the 1970's. In the 1930's, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and group A beta-hemolytic streptococci were the major organisms isolated. When isolates from specimens collected at clinics within a city were reviewed, it was found that in the latter half of the 1980's, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were the major pathogens causing acute suppurative otitis media in children. Penicillin-insensitive pneumococci began to be isolated from the middle of the 1990's.

病院へパート医として派遣され、そこで新鮮な急性中耳炎の耳漏を細菌培養に提出すると、それまで常識と思っていた黄色ブドウ球菌という結果がなかなか返ってこないことに気がついた。何げなく30~40例の検査結果を集計してみると肺炎球菌とインフルエンザ菌ばかりで、残りの少数例をA群溶連菌とナイセリア (*Moraxella catarrhalis*) が占め、黄色ブドウ球菌は他の菌と混在してわずかの症例から検出されるにすぎなかった<sup>1)</sup>。

新潟大学が主管の日耳鼻学会総会や化学療法学会で発表した、従来の日本の定説と著しく異なったため相手にされず、「検査法がおかしいのではないか」などと言われた。その後日本の1930年代の文献や1945年以後の米国、北欧の論文を調査すると、欧米のみならず1930年代の日本でも肺炎球菌、インフルエンザ菌、溶連菌が主要な原因菌であり、黄色ブドウ球菌は汚染混入と記載されていることが明らかになった。

以後著者は、日本と米国や北欧の成績と著しい差が生じた理由と、黄色ブドウ球菌が原因菌ではないということに明白にすべく努力した。

1年間、大学の関連病院である江東病院へ出向した。病院は団地群のなかにあるため新鮮な急性中耳炎が多く、耳管を経由しての感染であり、原因菌は上咽頭に存在するはずである。そこで鼓膜切開で得た中耳炎分泌物と上咽頭ぬぐい液の両方を採取し、同一の細菌が検出されるか否かの比較検討を行った。

細菌検査は(旧)東京総合臨床検査センター研究部(故出口浩一先生)に依頼した。

中耳炎検出菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌が主体であることは以前の報告と同じであるが、耳漏から黄色ブドウ球菌が検出されても同時に上咽頭には存在しない症例の多いことが判明した<sup>2)</sup>。

上咽頭からはしばしば複数の菌種が検出されるが、中

耳と、上咽頭から肺炎球菌を検出した場合を完全一致例と規定して検討し、中耳は肺炎球菌、上咽頭は肺炎球菌とインフルエンザ菌が検出された場合を部分一致例と規定し検討した。その成績は完全一致80%、部分一致12%で、合わせて92%の一致率であった<sup>3)</sup> (Fig. 2)。

1950年代から70年代前半まで黄色ブドウ球菌の検出率が非常に高かった理由として、以下のことが考えられた。

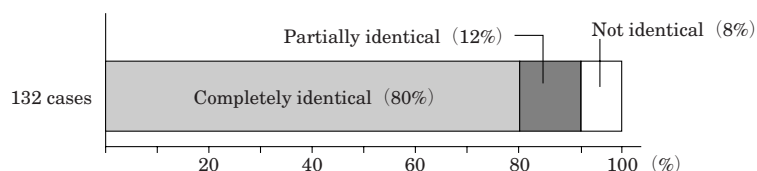
① 大学病院など大病院の症例のため陈旧例が多く、外耳道に貯っていた耳漏を検体としていた。杉田ら(1979)は鼓膜切開群と鼓膜自然穿孔群に分けると、黄色ブドウ球菌は自然穿孔群から統計学的有意差をもって検出されやすいことを報告している<sup>3)</sup>。欧米では鼓膜切開例でなければ正しい原因菌はわからないとされている。

② 中耳炎分泌物(耳漏)の保存方法に問題があった。すなわち、細菌検査開始まで乾燥した滅菌試験管内に保存したため低栄養状態となり肺炎球菌、インフルエンザ菌は失活した。出口(1984)は乾燥試験管、生理食塩水入り、trypticase soy (TCS) 入り試験管に保存すると、乾燥試験管では1~2時間で失活するがTCS入りでは24時間以上失活しないとしている<sup>4)</sup>。

③ 肺炎球菌、インフルエンザ菌を発育させる培地を使用していたかどうか、たとえばインフルエンザ菌用にチョコレート寒天培地を使用していたかどうか。

④ 細菌検査を担当する技師の臨床細菌学に対する知識、技量の不足。インフルエンザ菌や肺炎球菌のコロニーが存在しても釣菌できない。一方、発見しやすい黄色ブドウ球菌や緑膿菌を検出して満足していること、などある。

⑤ 検体の採取方法が適切であったか。綿棒では検体採取量が少なすぎたり、周囲の粘膜に接触して汚染混入が生じやすい。液体培地入り滅菌試験管に吸引装置を装



Percentage of middle ear isolates identical to nasopharyngeal isolates	Isolated bacterium	Percentage of nasopharyngeal isolates identical to middle ear isolates
98.7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92
100	<i>Haemophilus influenzae</i>	91
100	Group A hemolytic streptococci	90
40	<i>Staphylococcus aureus</i>	31

Fig. 2. Relationship between bacteria isolated from the middle ear and the nasopharynx of children with acute otitis media (Reproduced with some modifications from Ref. 2).

着、鼓室内から吸引すると外耳道と接触しないし、検体を多量に採取できる。

上咽頭ぬぐい液から急性中耳炎の原因菌を推定する価値について古くから両論がある。すなわち Nielsen, Feingold のように比較的高い一致率の報告と、Mortimer のごとく低い一致率のものがあり、米国では上咽頭ぬぐい液検査は部分的な限られた価値しかないと考えられてきている。

近年では Drugs Resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) 感染症が広まり中耳炎、副鼻腔炎が反復しやすくなっている。副鼻腔炎を反復している例は上咽頭から同時に 2~3 種を検出することが多いので、ここから中耳炎の原因菌を推定することは難しいように考えられる。

1980 年代後半になり肺炎球菌とインフルエンザ菌が中耳炎の主要な原因菌であるということが耳鼻咽喉科医の間で認められるようになった。

1930 年代には日本でも肺炎球菌、インフルエンザ菌および A 群溶連菌が主体であり、第 2 次世界大戦後から 1970 年代後半まで黄色ブドウ球菌一辺倒となってしまった。このような結果になった要因として、陳旧例の成績をまとめただけの大学病院や大病院の結果を、発表者はなぜに菌種が変化したのかを考察せずに発表、それが市中診療所でも同じだと考えられてしまったものと思われる。1930 年代から現在まで中耳炎の原因菌は一貫して肺炎球菌とインフルエンザ菌であり、A 群溶連菌は明らかに減少しているということが歴史的な流れである。

## II. 多剤耐性肺炎球菌の出現と蔓延

### 1. DRSP の臨床的意義の解明

MRSA が Hospital acquired infection であるのに対してペニシリン低感受性肺炎球菌: PISP とペニシリン耐性肺炎球菌: PRSP などを含む多剤耐性肺炎球菌 (DRSP) 感染症は典型的な市中感染症で開業医 (耳鼻咽喉科, 小児科, 内科など) および外来診療をしている病院の医師ならばいつでも遭遇しうる。

1988 年に市中診療所を受診した生後 10 か月の急性中耳炎患者の耳漏から肺炎球菌 (ディスク法 PCG $\#$ , ABPC $\#$ の感受性) が検出された。ABPC プロドラッグであるペングローブ FR を 10 日間で服用し、耳漏は 2~3 日で停止、鼓膜所見も改善したので終了とした。ところが翌朝また中耳炎が再発してしまった (Fig. 3)。著者は 1979 年から、急性中耳炎の第 1 選択薬を抗菌薬の有効性期待係数 (Expected Efficacy Index: EEI) という試算にもとづき ABPC が好ましいとして投与し続け、 $\beta$ -lactamase 産生インフルエンザ菌を除き満足すべき臨床効果を得てきていた。Fig. 3 の症例のように BAPC 投与を終了するとすぐ直後に再発することに大きなショックをうけた。何のことやらまったくわからず肺炎球菌が  $\beta$ -lactamase でも産生したか (もしそうならば BAPC は無効のはず) とか悩んだすえ、小栗豊子, 出口浩一の両氏に相談したところ、DRSP に違いないという結論で、順天堂大学に保存してあった菌株の MIC と血清型の検査を行ってもらった。何回か検出した中耳と上咽頭の分離株はすべて 23 型と共通、MIC から PISP と判明した<sup>5)</sup>。

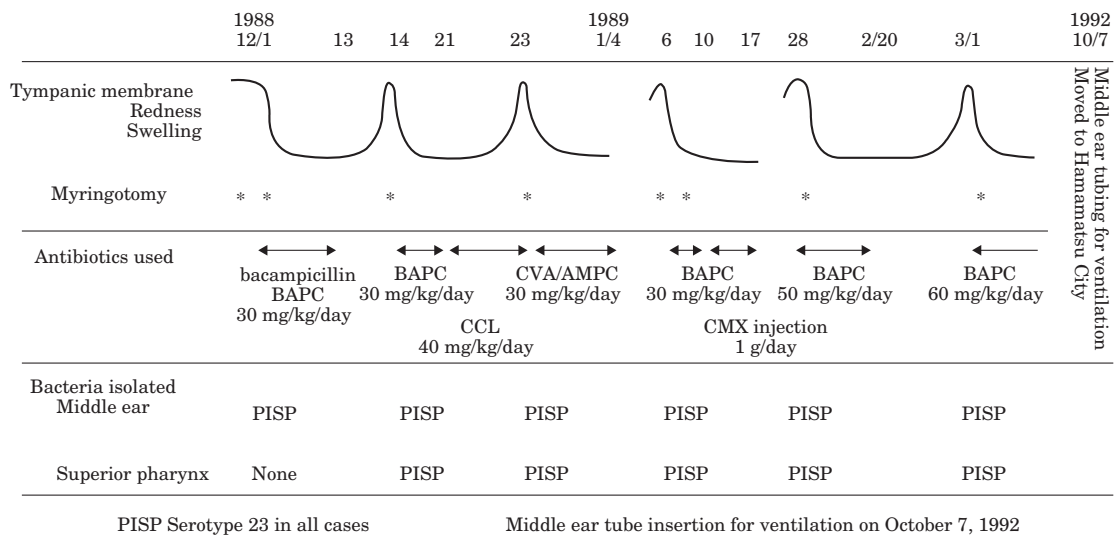


Fig. 3. Acute otitis media caused by PISP (penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae*).

A 10-month-old boy. His symptoms resolved following treatment with antibiotics of the PC family, but recurred soon after discontinuation of the drug. Infection with PISP was diagnosed based on measurement of the MIC. The serotype was 23. The serum IgG<sub>2</sub> was low.

BAPD: bacampicillin (Penglobe), CCL: cefaclor (Kefral), CVA/AMPC: clavulanate potassium/amoxicillin (Augmentin), CMX: cefmenoxime (Bestcall)

Table 1. Bacteria remaining in the middle ear discharge and nasopharyngeal lavage fluid of patients with acute otitis media before and after treatment

Bacterium	Secretions from the inflamed middle ear			nasopharyngeal lavage fluid			
	before treatment	3 rd day of treatment	after treatment	before treatment	3 rd day of treatment	after treatment	percentage persistence
<i>S. pneumoniae</i>	43	1		47	2	1	2.1
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	13			14	3	6	42.9
<i>S. pyogenes</i>	8			12	1		
<i>S. aureus</i>	20	1		31	4	4	12.9
Coagulase-negative staphylococci	16	1		2			
Other gram-positive cocci	9			3	1	1	
<i>H. influenzae</i>	34			36	2	3	8.3
<i>H. parainfluenzae</i>				13			
<i>H. (B.) catarrhalis</i>	5			33	1		
Other gram-negative rods	4			11	2		
Total	152	3		202	16	15	7.4

Otorrhea resolved in all patients (n=112) after oral SBTPC therapy (20 mg/kg/day). Bacterial testing was not possible on secretions obtained from the inflamed middle ear on the 7th day. The positivity rate in the nasopharyngeal lavage fluid was 42.9% for PISP, which differed significantly from that for PSSP and *H. influenzae*. PISP is more difficult to eradicate.

Table 2. Recurrence of otitis media caused by PISP

Case	Age	MIC (µg/mL)				Bacteria isolated from the superior pharynx after treatment	Recurrence of otitis media
		ABPC	SBTPC	CEX	CCL		
1	2	0.39	0.39	50	25	NF	<u>Recurred</u>
2	3	0.1	0.2	12.5	3.13	?	Did not recur
3	3	0.78	1.56	100	50	PISP	<u>Recurred</u>
4	3	0.2	0.39	>100	50	PISP	<u>Recurred</u>
5	4	0.1	0.2	50	25	NF	Did not recur
6	2	0.2	0.39	100	50	PISP	<u>Recurred</u>
7	4	0.2	0.2	50	25	NF	?
8	1	0.2	0.39	>100	25	PISP	<u>Recurred</u>
9	2	0.78	1.56	>100	>100	?	?
10	1	0.2	0.39	>100	50	PISP	<u>Recurred</u>
11	1	0.2	0.39	25	6.25	?	<u>Recurred</u>
12	2	0.39	0.78	100	50	?	<u>Recurred</u>
13	4	0.2	0.78	100	25	PISP	<u>Recurred</u>
14	2	0.1	0.2	25	12.5	NF	Did not recur
15	4	0.1	0.2	50	25	PISP	?
						7 cases	9 cases with recurrent otitis media

Of the 15 patients with otitis media caused by PISP, 9 had frequent relapses and remissions of otitis media. PISP was detected in 7 (63%) of the 11 cases when the superior pharyngeal lavage fluid was tested for bacteria after 7 days of oral SBTPC treatment (20 mg/kg/day). The patients ranged in age from 1 to 4 years.

NF: normal flora

ABPC: ampicillin, SBTPC: sultamicillin, CEX: cephalexin, CCL: cefaclor

BAPC の投与で殺菌しきれず菌数の減少あるいは静菌状態にとどまっていたものが、BAPC やアモキシシリン・クラブラン酸カリウムの作用が消失すると再び増殖し再発したと考える。

1980年代後半から1990年代前半は臨床病理や中検からPISPの検出率の報告は行われていたが、PISP感染症の臨床的意義についての研究報告はされていなかった。

大学病院の外来では新鮮症例が少なく、真の感染症の

研究はできないと判断し、同好の志を募り実地医家10人位とPISP感染症の研究会をつくり検討会を開始した。

どんな抗菌薬がPISP中耳炎、副鼻腔炎に有効であるのかをまず最初にトシル酸スルタミシリンで実施した。すると急性中耳炎の8%、全分離株の11%、肺炎球菌の24%からPISPを検出した。PISP検出例の特徴を検討すると、Tables 1, 2のごとく、①いずれも中耳炎を反復していること、②4歳以下が多い、③初診時に上咽頭から検出されたPISPはトシル酸スルタミシリン投

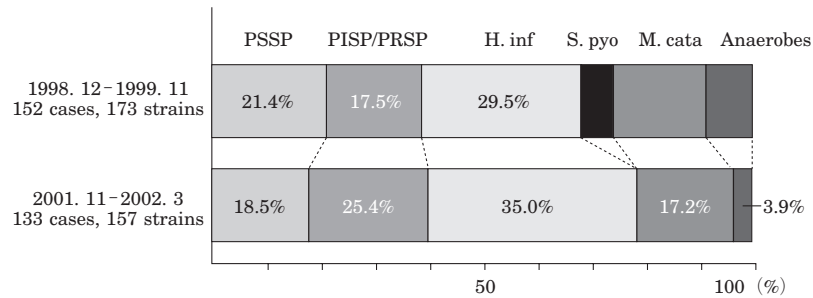


Fig. 4. Bacteria isolated from adults with acute bacterial sinusitis.

PRSP accounted for 38.5% of all pneumococci isolated in 1998 and 1999, but this percentage rose to 58% in 2001–2002. Women in their 30's accounted for an overwhelming percentage of the cases from which PRSP was isolated. Many of these women had children who were receiving treatment or otitis media or sinusitis caused by PISP or PRSP, or had received treatment for these conditions a few days before. Infection transmitted via droplet nuclei (i. e., coughing or sneezing) seemed to be responsible for this condition.

与終了後も除菌されず残存する例が多いこと、などが判明した<sup>6)</sup>。

著者が経験した PISP の第 1 例目の臨床経過と開業グループとの共同研究から、PISP 感染症の最大の問題点は難治性、短期反復性であることと、上咽頭に付着した PISP を除菌しにくいことが明らかにされた。

これらのことを 1990 年代前半に、日本耳鼻咽喉科感染症研究会や専門医講習会などで何回か講演をしても PISP の存在すら理解してもらえなかった。

1994 年に外資系の製薬企業の学術部員が来日し、今後開発すべき抗菌薬の相談会が各科の代表を招いて開催された。その席で自分は DRSP 用の抗菌薬の必要性を力説した。同席した内科医だけが「あんなに MIC が低いのに PISP の何が問題なのかいままでもわからなかったが、君の発表でその意味が理解できたよ。」と言ってくれた時の嬉しさを昨日のこのように覚えている。

## 2. DRSP の成人への蔓延

休診日などに細菌検査（出口先生の御厚意でルチーンに MIC を測定していた）の成績を 1 枚 1 枚見直しの作業を続けている。

1998 年に成人の急性副鼻腔炎の膿汁から PISP が検出されていることに気づいた。PISP 感染症は乳幼児期に特徴的なものと思っていたので、成人から PISP が検出されても「たまには、そういうこともあるだろうな」としか考えなかった。しかし、成人の急性副鼻腔炎症例だけを抜きだしてながめると、PISP 症例が結構存在することの共通点に気がついた (Fig. 4)。

この人はしばしば PISP 中耳炎や副鼻腔炎に罹患する A 子ちゃんの母親だとか父親だということであった。そこで成人の PISP 感染症の人の子供のカルテを調査すると子供はいずれも直前まで、あるいは現在も PISP 感染症で治療中の例が多いこと、そして年齢層は 30 歳代が最多で母親が多いことも判明した<sup>7)</sup>。

以上の事象にもとづき子供たちが外から持ちこんだ

PISP が家庭内で咳、くしゃみによる飛沫として飛散し、子から親へと交差感染が生じたと学会で報告した (Fig. 5)。

あくまで状況証拠にすぎなかったが、グラクソ(株)の松田氏の仲介で長崎大熱研内科 (永武 毅教授) と共同研究をしていただけることになった。実地医家としては大変に光栄なことで、感謝しつつ全力で症例の収集に努めた。

外来を受診する PISP 感染症の子供、あるいは子供に付添ってくる父母を診察させてもらう。頸部触診して上咽頭炎の有無の予測をし、内視鏡下に副鼻腔炎や上咽頭炎の有無を確認する。ついで上咽頭ぬぐい液や鼻汁を採取して細菌検査を実施する。

肺炎球菌を検出した場合は保存しておき、長崎大で血清型を比較検討し、一致した場合に PCR 耐性遺伝子検査、パルスフィールド電気泳動検査を行い株の類似性を検討した。

Hosino ら<sup>8)</sup> (2002) は親子間から分離した肺炎球菌 54 株 29 ペアで血清型一致 35 株 18 ペアで、PCR 一致 16 ペア、パルスフィールド一致 17 ペアと高い一致率であり、家庭内交差感染の可能性が強いと報告している (Table 3)。

症例: 家庭内交差感染の 1 例を示すが、本症例は母と子供 2 人の間で血清型、菌の MIC、パルスフィールド電

Table 3. PFGE and serotype coincidence for 29 parent-child pairs

		Number of	(%)
PFGE	indistinguishable	pairs 12	41.4
	closely related	3	10.3
	possibly related	2	6.9
	different	1	3.4
Different serotype <sup>7)</sup>		11	17.9
Total		29	100

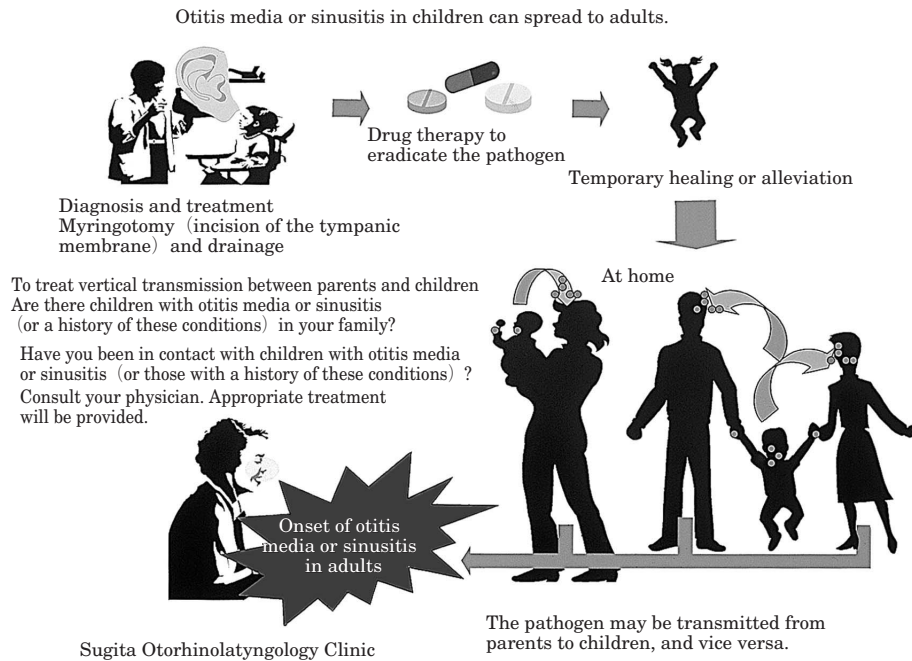


Fig. 5. Familial cross-infection.

This poster, illustrating the risk of transmission of the pathogen from children to parents at home, is presented in the clinic's waiting room.

Table 4. Cases suspected of having familial cross-infection

Children		Mother
first child (a boy born on May 11, 1999)	second child (a boy born on March 14, 2001)	(34 years old, born on November 18, 1967)
first child	First examination: April 4, 2002 Nasal discharge and cough from around March 20. Diagnosis: Sinusitis Bacteria isolated from the middle ostial discharge: PISP 3+ (23 type) H. I. ( $\beta$ -lactamase $\oplus$ )	First examination: March 30, 2002 3/23 Transient pharyngalgia 3/28 Purulent nasal discharge and pharyngalgia  Diagnosis Acute sinusitis, Acute nasopharyngitis Bacteria isolated: PISP 3+ (23 type)
Second child	First examination: April 4, 2002 Nasal discharge and cough from around March 20. Diagnosis: Sinusitis Bacteria isolated: PISP 3+ (23 type) H. I. ( $\beta$ -lactamase $\oplus$ )	

PISP (serotype 23) was isolated from a mother and her 2 children. The MIC and pulse-field electrophoretic pattern were identical between the mother and the children. The disease seems to have been transmitted from the children to the mother.

気泳動法検査のパターンが一致している (Table 4)。DRSP の伝播防止には家庭内連鎖を断ち切ることもひとつの対策である。

### 3. DRSP 感染症の治療と対策

2000 年代に入ってから、乳幼児の急性中耳炎、副鼻腔炎では肺炎球菌の 70~80% が、成人の急性副鼻腔炎では症例の約 25%、肺炎球菌の 60% が DRSP である。

米国の CDC は中耳炎の治療として AMPC の倍量、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム 90 mg/kg/日 を勧めている。日米でアモキシシリン・クラブラン酸カリウムの構成に著しい違いがあることから、日本ではいちがいに増量することは難しい。米国は AMPC 14 対

CVA (クラブラン酸) 1 であり、日本は AMPC 2 対 CVA 1 であって、日本のアモキシシリン・クラブラン酸カリウムは水様便を生じやすい。CVA が 10 mg/kg/日 を越えると下痢が生じやすくなるので、米国は 6.5 mg/kg/日 である。

著者は米国のアモキシシリン・クラブラン酸カリウムの臨床成績に近づけるために、アモキシシリン・クラブラン酸カリウムと AMPC を併用し分 2 での投与の工夫をしている<sup>9)</sup> (Table 5)。

この時の耳漏中 AMPC 濃度は 2 時間 5  $\mu$ g/mL、6 時間後も 0.9  $\mu$ g/mL と高い濃度移行である。この濃度は PISP 株はむろんのこと PRSP 株の一部の MIC をも越

Table 5. Countermeasures against penicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae*

① Amoxicillin 50–80 mg/kg/day (in 2 divided doses)
② Augmentin® (1–3 g) + Amoxicillin 40–60 mg/kg/day (in 2 divided doses) Immediately before breakfast and dinner
Example: a child weighing 15 kg Augmentin 2 g (Amoxicillin 200 mg, clavulanic acid 100 mg) + Amoxicillin 750 mg (in two divided dose) ( Amoxicillin 63 mg/kg/day clavulanic acid 6.5 mg/kg/day )

In the United States, Augmentin® therapy (90 mg/kg/day) is recommended. In Japan, the percentage of clavulanate contained in Augmentin is greater. Therefore, watery stools may develop if the dose of Augmentin is increased in Japan. We therefore take care to avoid administering clavulanate at doses in excess of 10 mg/kg/daily.

えている<sup>9)</sup> (Fig. 6)。

AMPC とアモキシシリン・クラブラン酸カリウムを併用し分2で投与するメリットは以下のごとくである。

①高い組織内濃度を長時間保つことが可能、すなわち Time above MIC が延長し殺菌しやすい、②下痢の危険性が少ない、③1日2回のため保育所などでの昼間の投与の必要がない、④薬価が安く、一部の原因菌を除き臨床効果が大、などである。

アモキシシリン・クラブラン酸カリウムと AMPC との併用により理論的には肺炎球菌 (PRSP の一部の株を除く) と *M. catarrhalis*、さらにインフルエンザ菌の一部は除菌が可能である。3~4日間投与して効果を認めない場合、インフルエンザ菌を考えてセフジトレンピボ

キシルあるいはセフカペンピボキシルを投与する。上述の処方では小児の急性中耳炎のみならず鼻・副鼻腔炎にも共通である。

成人の急性細菌性副鼻腔炎に対してもアモキシシリン・クラブラン酸カリウム (375 mg) 2錠と AMPC (250 mg) 2~4 Cap を併用、分2で投与する。無効の時はインフルエンザ菌を考え、セフジトレンピボキシル、セフカペンピボキシルあるいは最近ではガチフロキサシンを投与する。

このように抗菌薬の使い分けが不可欠な時代である。Table 6 に診療科別抗菌薬使用ランキングを示したが、ほとんどの施設でセフェム系抗菌薬、14員環あるいは15員環マクロライドが主体である。私の診療所は AMPC やアモキシシリン・クラブラン酸カリウム>セフジトレンピボキシル、セフカペンピボキシル>クラリスロマイシン>ガチフロキサシン>ミノサイクリンという使用傾向である。

### III. A 群溶連菌の薬剤感受性と扁桃炎に対するニューキノロン系薬の投与について

市中診療所で検出した A 群溶連菌の MIC を 2000 年 1 月から 12 月までと、2001 年 12 月から 2002 年 6 月までを比較すると、14 員環マクロライドと 15 員環マクロライド (AZM) の耐性度が上昇している (Table 7)。すなわち MIC<sub>90</sub> が 0.1 μg/mL であったものが、わずか 1 年間で 6.25 μg/mL へと耐性菌が増加している。小児副鼻腔炎や滲出性中耳炎に対し広く実施されている少量長期投与の影響であろうか。

急性扁桃炎に内科などでニューキノロン系抗菌薬がしばしば投与されている。もちろん有効例も少なくないであろうが、ニューキノロンを投与されていても発熱が続いたり、短期日解熱してもすぐに再発する患者に時々

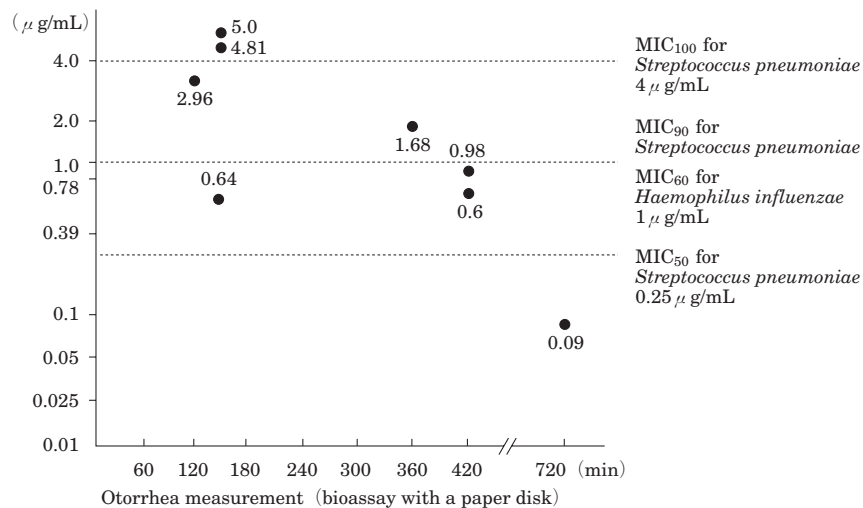


Fig. 6. Drug levels in otorrhea during combined Augmentin and amoxicillin (AMPC) therapy (two doses/day). Dose level: AMPC 42.5–56.6 mg/kg/day (clavulanic acid 5–8.3 μg/kg/day). The drug concentration is kept higher than the MIC<sub>90</sub> for *Streptococcus pneumoniae* (1 μg/mL) and MIC<sub>60</sub> for *Haemophilus influenzae* (1 μg/mL) for a prolonged period of time.

Table 6. Antibiotics used at our clinic and other facilities

Specialty	Physician type	Ranked 1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
Otorhinolaryngology	Hospital doctor	Flomox	Meiact	Klaracid	Clarith	Cefzon
	GO	Flomox	Meiact	Klaracid	Clarith	Cefzon
Pediatrics	Hospital doctor	Cefzon	Flomox	Meiact	Erythromycin	Clarith
	GO	Flomox	Cefzon	Zithromac	Clarith	Meiact
Sugita Otorhinolaryngology Clinic		Pasetocin, Augmentin		Meiact	Flomox	Clarith

Pasetocin and Augmentin are used to treat infections caused by gram-positive cocci, Meiact and Flomox are used to treat infections caused by gram-negative rods, and Augmentin and Clarith are used to treat infections caused by *M. (B.) catarrhalis*.

Table 7. Changes of drug susceptibility of hemolytic streptococcus sampled at our clinic

[Bacterium: *Streptococcus pyogenes* 00/1~00/12 310 strains]

Antibiotic	MICs ( $\mu\text{g/mL}$ )																
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	50%	80%	90%
AMPC	310														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
CCL			21	286	3										0.2	0.2	0.2
CDTR	310														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
CFPN	310														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
CFDN	310														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
EM	37	225	28						1	15				4	0.05	0.05	0.1
RKM	4	84	202	17	1	2									0.1	0.1	0.1
AZM		36	202	52					15	1				4	0.1	0.2	0.2
CLDM	14	253	39										1	3	0.05	0.05	0.1
GFLX		5	41	151	79	33	1								0.2	0.39	0.78

[Bacterium: *Streptococcus pyogenes* 01/12~02/6 297 strains]

Antibiotic	MICs ( $\mu\text{g/mL}$ )																
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	50%	80%	90%
AMPC	297														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
CCL			7	286	4										0.2	0.2	0.2
CDTR	297														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
CFPN	297														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
CFDN	297														$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
EM	45	197	15			3	1	4	3	27				2	0.05	0.05	6.25
RKM	9	118	149	20	1										0.1	0.1	0.1
AZM		34	208	15			2	3	31	2				2	0.1	0.1	6.25
CLDM	38	218	39										2		0.05	0.05	0.1
GFLX			25	173	80	19	1								0.2	0.39	0.39

MIC<sub>90</sub> of 14-membered ring macrolide (EM, AZM) increased from 0.1  $\mu\text{g/mL}$  to 6.25  $\mu\text{g/mL}$  in just a year.

AMPC: ampicillin, CCL: cefaclor, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, EM: erythromycin, RKM: rokitamycin, AZM: azithromycin, CLDM: clindamycin, GFLX: gatifloxacin

(Rinya Sugita, Yumiko Suzuki: unpublished data)

出会う。迅速診断法でA群溶連菌感染を確認してAMPCを投与すると、すぐに臨床症状は消失し再発もしてなくなる。

25年も昔のことで恐縮だが、norfloxacinなどニュー

キノロン系抗菌薬の第Ⅲ相試験を教授の依頼で参加した。中程度の扁桃炎にニューキノロン系薬を投与するとたしかに臨床症状は改善するが、7日目に投与を終了すると翌日には再び扁桃炎が発症した。本来は7日目には細



菌検査は実施しなくてもよいことになっていたが、ニューキノロン系抗菌薬の治験時はあえて初診時、7日目、再発時と検査を行うと、何例かはすべてA群溶連菌を検出した。論文に溶連菌による扁桃炎にニューキノロンを投与しない方がよいと書いたが、教授から強く削除を求められた。その後北海道の耳鼻咽喉科の研究グループがニューキノロン薬とABPCの比較試験の結果ニューキノロン薬が優位とする報告で愕然としたことを覚えている。今日でも信念にゆらぎはなく、溶連菌性扁桃炎にはニューキノロンを使用しないことにしているが、永年にわたり気にかかっている。

#### IV. 開業医の抗菌薬開発治験参加への意義

2001年5月から約2か月間、20年ぶりに新薬の第Ⅲ相試験を依頼されて参加した。私への依頼の理由は、①治験開始から6か月近く経過しているが大学病院などのため症例が集まらない、②検出菌の内容に乏しい、というものであった。

開業医が第Ⅲ相試験に参加して変な評判が立つことを心配したが、まったく混乱もなく1か月少して20症例を終了した。途中から市川市で開業している藤巻 豊医師にも参加してもらい、2人で短期間に39例、検出菌も肺炎球菌(PISPも数例検出)、インフルエンザ菌、*M. catarrhalis*とデータは教科書的で、他の医療施設が表皮ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌が多いのと比較してまったく異なった成績が得られた。

新薬が発売になるたびにMRが自慢げに論文を持参し、こんなに効くのでぜひ使って欲しいと言う。しかし、自分の目で症例一覧を検討すると、検出菌を見る限り本当に効果を評価すべき症例なのか疑いたくなる例が70~80%を占めている。

実地医家の立場からみて新薬開発に関与する医師は抗菌薬の特徴をつかみ、どのような症例(患者の年齢を含めて)に投与すべきか、細菌培養の検体採取方法にも十分な注意を払うことが必要ではないだろうか。

会社側も細菌検査を依頼する検査センターの能力の調査が必要である。単に費用が安いとか、センターの人と仲がよいかだけでは信頼する成績は得られないと思う。

私は第Ⅲ相試験を引きうける条件として、細菌の分離同定は日常から信頼して検査を依頼しているセンターで実施することとした。症例の新鮮度、診断力、検体の採取方法の差があるかもしれないが、われわれとそれ以外の施設とでは検出菌に著しい違いが生じた。

2003年1月から実地医家8人(第Ⅲ相治験ははじめての人が6人)と国公立病院3つで、小児急性中耳炎の第Ⅲ相試験を実施している。2か月間で目標症例数を

達成し、抗菌薬の血中濃度、耳漏内濃度(病巣への薬剤移行測定が重要と考える)も予想をはるかに越えて検査ができています。

実地医家である開業医が第Ⅲ相試験に参加する利点は、①日頃から患者との繋がりが深く信頼度が高いため、対象が子供でも親からの同意を得やすい、②新鮮症例をもとに抗菌薬の効果を把握できる(患者、医師から生の声を聞かれる)、③短期日に症例を集めることができ治験費用も圧縮できる、ことなどであると考えられる。

#### V. おわりに

市中感染症である多剤耐性肺炎球菌やBLNARが蔓延してしまっただけでなく、1人でも多くの医師が感染症治療の大切さにめざめてくれればと念じている。タイミングよく2003年1月23日および2月25日にそれぞれNHKテレビおはよう日本、クローズアップ現代が、町に広がる耐性菌の問題をとりあげてくれた。この放送は患者教育のみならず、医師も患者からの質問に対応せざるを得なくなり、耐性菌治療の重要性を認識してもらえることを期待しテレビ出演をし、大きな反響を得た。

稿を終るにあたり、長い間仕事仲間として正確な成績を送付しつづけてきてくれた(旧)東京総合臨床検査センター(現在は山田エビデンスリサーチ)鈴木由美子技師に厚く御礼を申し上げ、故出口浩一先生の霊に合掌する。

#### 文 献

- 1) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 他: 急性化膿性中耳炎の起炎菌。日耳鼻 82: 568~573, 1979
- 2) 杉田麟也, 河村正三, 藤巻 豊, 他: Primary Care Hospitalにおける急性化膿性中耳炎検出菌とその季節的な特徴について。耳鼻臨床 75: 921~926, 1982
- 3) 杉田麟也, 市川銀一郎, 後藤重雄, 他: 急性化膿性中耳炎における中耳と上咽頭の細菌の関係。日耳鼻 82: 751~757, 1979
- 4) 出口浩一: 耳鼻咽喉科感染症由来株の保存条件による活性持続時間。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2: 130~134, 1984
- 5) 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子, 他: 1才未満の難治性急性中耳炎。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 8: 58~63, 1990
- 6) 杉田麟也, 藤巻 豊, 出口浩一, 他: 小児急性化膿性中耳炎に対する Sultamicillin 細粒の臨床効果と細菌学的検討。Chemotherapy 41: 1018~1026, 1993
- 7) 杉田麟也, 藤巻 豊, 鈴木由美子, 他: 成人のPISP副鼻腔炎。日耳鼻感染症研究会誌 19: 54~59, 2001
- 8) Hosino K, Watanabe H, Sugita R, et al.: High rate of Transmission of Penicillin-Resistant Streptococcus pneumoniae between parents and children. J Clin Microbiol 40: 4357~4359, 2002
- 9) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科の新興・再興感染症 update. 多剤耐性肺炎球菌。ENTONL.

## Current status of investigatio of infectious diseases and chemotherapy in general practice settings

Rinya Sugita

Sugita ENT Clinic, 3-14-1 Takasu, Mihama-ku, Chiba, Japan

Most investigations on infectious diseases or chemotherapy have been reported by teaching hospitals, such as university hospital, but the first step of treatment of infectious deseases occurs in outpatients clinics in general practice settings or small hospitals. Such institutions treat many newly diagnosed infectious desease patients, and their situations may be valuable for the investigators. I have investigated infections diseases and chemotherapy through clinical experience working at a community hospital from 1975 to 1994 and began making diagnose in 1995 as a general ENT practitioner. In 1979 I reported that major causative pathogens of pediatric acute otitis media were *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, not *Staphylococcus aureus*. In 1988, I encountered the first case of acute otitis media caused by PISP and I discussed the clinical significance of PISP infections with co-investigators. Since 1998, we have been reporting that infectious disease caused by PISP have spread to adults without underlying diseases, mainly to young mothers in their 30 s, and their children are being diagnosed with otitis media & sinusitis caused by PISP as a result of intrafamilial cross contamination. In comparison with 2000 and 2002 susceptibility of *Streptococcus pyogenes* erythromycin and azithromycin has decreased, with MIC<sub>90</sub> valves increasing from 0.1 ug/mL to 6.25 ug/mL. I have some doubts about the administration of fluoroquinolones to patients with tonsillitis caused by *S. pyogenes*. Penicillins should be the first line treatment.